



## 世界初、日本発の新規抗うつ薬 PAC1受容体遮断薬の開発を目指して

吾郷 由希夫 大学院医系科学研究科 歯学分野 細胞分子薬理学 教授

うつ病は、抑うつ気分や、喜び・関心の喪失が長期間続く一般的な精神疾患で、2023年のWHOの発表では、全世界で2億8千万人もの方がいるといわれています。現在のうつ病の薬物療法は奏効するまでに数週間かかること、また一部のうつ病患者では治療抵抗性があるために、既存薬とは異なる作用機序の新規治療薬の開発が進められています。2019年に、治療抵抗性うつ病患者にも奏効し、即効性のあるエスケタミンが米国FDAにより承認されましたが、有害作用や薬物の乱用を引き起こす可能性があるため、臨床的に制限があります。これらのことから、安全で奏効性の高い抗うつ薬の開発が求められています。

下垂体活性化ポリペプチド PACAP は、神経の保護や調節に関与することが知られている神経ペプチドで、特異的受容体である PAC1 受容体を介して多様な生理作用を示します。PACAP は脳の広範囲に存在し、精神的なストレスにより複数の脳領域で PACAP の発現量が増加することや、PACAP 遺伝子ホモ欠損マウスは精神的なストレスへの耐性を示すこと等が報告されており、PACAP が精神的なストレスに対する生理学的反応に関与することが示唆されています。そこで私達の研究グループは、PAC1 受容体の遮断が、既存薬とは異なる機序によりうつ病を改善する新しい治療法につながると考えました。

本研究では、当研究グループの高崎一郎准教授（富山大学工学研究科）らが *in silico* screening により見いだした PAC1 受容体選択的な低分子遮断薬 PA-915 が、複数のうつ病モデルマウスにおいて単回投与により即効かつ持続的な抗うつ効果を発揮することを発見しました。また、うつ状態や意欲の低下のみならず、慢性的ストレス負荷マウスの不安状態や認知機能の障害も改善することを明らかにしました。非ストレス状態のマウスに PA-915 を投与しても有意な行動変化はみられず、幻覚や依存性等の副作用の懸念は認められませんでした。さらに、うつ病患者において構造的・機能的な異常を示す知見が蓄積されている内側前頭前皮質(mPFC)に関して、モデル動物で低下していた第5層の錐体神経細胞の樹状突起スパイン密度が、PA-915 の単回投与により回復しました。以上の成果は、PACAP-PAC1 シグナルの遮断がストレス負荷による精神行動異常に有効である可能性を示すもので、安全で効果の高い抗うつ薬の開発や、うつ病に関わる脳内メカニズムのさらなる解明につながると期待されます。

論文：Shintani et al., *Molecular Psychiatry* 31(2):1014-1026, 2026.

